

# Kolloidale Arzneimittel – auf die „Verpackung“ kommt es an

Müller-Goymann, Christel Charlotte

Veröffentlicht in:  
Jahrbuch 2002 der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.49-51



J. Cramer Verlag, Braunschweig

CHRISTEL C. MÜLLER-GOYMAN, Braunschweig

## **Kolloidale Arzneimittel – auf die „Verpackung“ kommt es an**

Braunschweig, 11.10.2002\*

Ein Arzneimittel enthält neben einem oder mehreren Wirkstoffen, d.h. arzneilich wirksamen Substanzen, in der Regel außerdem eine Reihe von Hilfsstoffen, d.h. pharmakologisch indifferenten Substanzen. Letztere bilden im Zuge eines geeigneten Herstellungsverfahrens die Arzneiform, damit ein potenter Wirkstoff überhaupt dosiert und zur Anwendung kommen kann. Die Arzneiform dient somit als „Verpackung“ für den Wirkstoff, bestimmt darüber hinaus den Applikationsort (z.B. als intravenöse Injektion oder als Tablette zum Einnehmen) und ermöglicht gleichzeitig die Beeinflussung von Wirkungseintritt, Wirkungsintensität und Wirkdauer.

Neben den klassischen Arzneiformen wie Tabletten oder Lösungen gewinnen zunehmend partikuläre Formulierungen kolloider Dimensionen an Bedeutung. Zu diesen gehören mizellare Assoziationskolloide, Liposomen, flüssigkristalline Tensidgele und Nanodispersionen [1].

### **Inverse Mizellen als Wirkstoffträger**

Die Applikation öligler Wirkstofflösungen oder -suspensionen dient in der Regel einer Wirkungsverlängerung. Arbeitet man zusätzlich geeignete Tenside wie z.B. Lecithin in die Formulierungen ein, wird einerseits eine erhöhte Wirkstoffsolubilisierung in den inversen Mizellen des Tensids und andererseits eine weitere Wirkungsverlängerung der Formulierung erreicht. Diese Wirkungsverlängerung kommt dadurch zustande, dass die applizierte inversmizellare Lösung in Kontakt mit Körperflüssigkeit Wasser aufnimmt und dabei in eine flüssigkristalline Phase transformiert. In Flüssigkristallen ist der Wirkstofftransport gegenüber Flüssigkeiten erheblich verlangsamt, wodurch eine Steuerung der Wirkstofffreigabe möglich wird. Am Beispiel einer in der Arbeitsgruppe entwickelten ophthalmologischen Formulierung, die als ölige inversmizellare Lösung appliziert wird und bei Kontakt mit der Tränenflüssigkeit in eine flüssigkristalline Lamellarphase transformiert, wird anhand von Permeabilitätsstudien mit Cornea-Exzidaten von Schlachttieren sowie mit kultivierten Cornea-Konstrukten der retardierende Einfluss dieser besonderen Formulierung auf die Zurverfügungstellung des solubilisierten Wirkstoffs belegt [2].

### **Liposomen**

Liposomen sind konzentrische, aus ein bis mehreren Lipiddoppelschichten bestehende Vesikel mit wässrigem Kern. Sie sind in einem ebenfalls wässrigen Kontinuum dispergiert.

---

\* Kurzfassung eines Vortrags gehalten vor der Plenarversammlung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft.

Sowohl polare als auch lipophile Wirkstoffe sind molekulardispers in den jeweils affinen Bereichen der Vesikel solubilisierbar. Für Wirkstoffe mit einem hohen Potential für unerwünschte Wirkungen sind auf diesem Wege besser verträgliche sowie modifiziert freisetzbare Arzneimittel konzipierbar. Als Fertigarzneimittel realisiert sind beispielsweise ein injizierbares Antimykotikum, das bei generalisierten Mykosen des Zentralnervensystems oder anderer Organe zur Therapie eingesetzt wird, sowie ein liposomal verkapseltes Porphyrinderivat zur Behandlung der Makuladegeneration, die eine der häufigsten Ursachen für die Erblindung im höheren Lebensalter ist.

Liposomen-Dispersionen können außerdem äußerlich angewendet werden. Durch Variation der kolloiden Struktur der Formulierung und damit im Zusammenhang stehende mögliche Interaktionen mit der Hautstruktur gelingt es einerseits den Wirkstoff in den oberen Hautschichten zu fixieren, wenn die Behandlung einer Hauterkrankung das angestrebte Ziel ist, und andererseits Wirkstoffe systemisch verfügbar zu machen. Letzteres setzt voraus, dass die physiologische Barrierenfunktion der obersten Hautschicht im Zuge einer Wechselwirkung mit der applizierten Formulierung reduziert und der Stofftransport in den Organismus erleichtert wird. Beispiele aus der Arbeitsgruppe belegen in Abhängigkeit von der kolloiden Struktur der Formulierung, dass Ausmaß und Geschwindigkeit des Wirkstofftransports durch die Haut variieren. Außerdem ist die Visualisierung fluoreszierender Wirkstoffe in unterschiedlichen Schichten der menschlichen Haut gelungen [3]).

### **Flüssigkristalle als Wirkstoffträger**

Der flüssigkristalline Aggregatzustand wird nicht nur thermotrop über Temperaturvariation sondern durch Zugabe eines geeigneten Lösungsmittels erreicht. Dieser letztgenannte lyotrope Mesomorphismus spielt eine große Rolle nicht nur bei vielen für die Herstellung von Arzneimitteln verwendeten Hilfsstoffen sondern auch bei einer Reihe von Wirkstoffen [4]. Auch Wirkstoffe ohne flüssigkristalline Eigenschaften sind im Allgemeinen in flüssigkristallinen Strukturen von Hilfsstoffen solubilisierbar. Flüssigkristalline Strukturmerkmale findet man besonders häufig bei den sogenannten „Halbfesten Zubereitungen zur kutanen Anwendung“, d.h. bei Salben, Cremes und Gelen. Am Beispiel eines flüssigkristallinen Tensidgels mit kubischer Struktur wird die Überlegenheit dieser Arzneiform bei Sportverletzungen und Gelenkrheuma gegenüber wirkstoffgleichen Formulierungen mit einem anderen kolloidchemischen Aufbau demonstriert.

### **Nanodispersionen**

Nanopartikuläre Emulsionen und Suspensionen erfahren zunehmendes Interesse als Arzneiformen sowohl zur intravenösen Injektion als auch zur Applikation auf der Haut (parenterale Narkose mit Emulsionen, intravenös-injizierbare Nanosuspensionen als Kontrastmittel in der Diagnostik per Ultraschall oder Kernspintomographie). Nanopartikuläre Metalloxide wie Titandioxid und Zinkoxid eignen sich aufgrund ihrer Transparenz für sichtbares Licht sowie aufgrund ihres ausgeprägten Absorptions- und Streuvermögens für

UV-Licht als physikalische UV-Filter in medizinischen und kosmetischen Lichtschutzformulierungen. Von der Formulierung hängt es ab, in welcher Hautschicht die nanopartikulären Filtersubstanzen deponiert und damit effizient werden [5].

### Literatur

- [1] K.H. BAUER, K.-H. FRÖMMING, C. FÜHRER, B.C. LIPPOLD, C.C. MÜLLER-GOYMANN & R. SCHUBERT, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Mit einer Einführung in die Biopharmazie, 7. Auflage, Wiss. Verlagsges. MbH Stuttgart, 2002
- [2] S. TEGMEYER, I. PAPANTONIOU & C.C. MUELLER-GOYMANN, Eur. J. Pharm. Biopharm. (2001) **51**,119-125, Reconstruction of an in vitro cornea and its use for drug permeation studies from different formulations containing pilocarpine hydrochloride.
- [3] K. KRIWET & C.C. MUELLER-GOYMANN, Int. J. Pharm. (1995) **125**, 231-42, Diclofenac Release from Phospholipid Drug Systems and Permeation through Excised Human Stratum Corneum.
- [4] C.C. MUELLER-GOYMANN, Anwendung lyotroper Flüssigkristalle in Pharmazie und Medizin in: Lyotrope Flüssigkristalle, Ed. H. Stegemeyer, Steinkopff Verlag Darmstadt, 1999 p. 141-167
- [5] S. GOTTBATH & C.C. MUELLER-GOYMANN, Localization of titanium dioxide microparticles in the horny layer in: The essential stratum corneum, Eds. R. Marks, J.-L. Lévêque, R. Voegeli, Martin Dunitz Ltd, London 2002, p.203-206